Ueber acute und chronische Intoxicationen durch Nitrokörper der Benzolreihe.

(Ein Beitrag zur Kenntnis der Gewerbekrankheiten.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

einer hohen medicinischen Facultät
der Grossherzogl. Landes-Universität zu Rostock

von

Moritz Röhl
aus Witten a. d. Ruhr.

Hagen i. W.
Druck von Hermann Risel & Co.
1890.

Dass die Nitrokörper der Benzolgruppe mehr oder minder starke Gifte für den Organismus sind, ist eine seit längerem bekannte Thatsache. Besonders über den Hauptrepräsentanten dieser Gruppe Nitrobenzol $C_6H_5(NO_2)$ liegt aus dem Jahre 1879 eine eingehende Arbeit vor von Filehne *) „Ueber die Giftwirkung des Nitrobenzols".

In neuester Zeit wurde die Aufmerksamkeit auf Nitrobenzolvergiftungen wiederum hingelenkt durch Aufsätze von E. S. Reynolds **) und J. H. Rosz, **) sowie durch eine Arbeit von Nieden (Bochum) ***) „Ueber Amblyopie durch Nitrobenzol- (Roburit-) Vergiftung."

Da durch die letztere Arbeit das **Roburit** zum ersten Male in der Litteratur in eine Beziehung zur Toxikologie gebracht wird, so giebt dies Veranlassung, auf den Körper des näheren einzugehen.

Der Name **Roburit** ist neueren Ursprungs und tauchte vor wenigen Jahren zum ersten Male in deutschen Zeitungen auf, wo er als Rivale des auf französischer Seite neu erfundenen Sprengkörpers Melinit ausgespielt wurde. Man übertrieb anfangs die Rolle, welche das Roburit im nächsten Kriege spielen würde, und als allmählich die Stimmung ruhiger geworden war, wurde der Umstand, dass Roburit inzwischen eine hervorragende Bedeutung für die Industrie erlangt hatte, gar nicht weiter erwähnt.

---

*) Arch. für exp. Path. u. Pharm. IX. Bd. S. 329. 1879.

**) Medical Chronicle. 1889.

***) Centralblatt für prakt. Augenheilkunde. Juli 1888.

Es ist nämlich das Roburit ein Sprengstoff, der vielleicht bei Sprengungen, die Werken des Friedens dienen, dem Dynamit mit der Zeit eine scharfe Concurrenz bereiten wird, da er unstreitig grosse Vorzüge besitzt: Das Roburit ist nämlich gegen Stoss, Schlag und Reibung unempfindlich und brennt angezündet langsam ab. Nur durch Stichflamme oder Knallquecksilber kann es zur Explosion gebracht werden, entzündet dabei aber niemals schlagende Wetter oder Kohlenstaub. Ueber die Zusammensetzung des Roburits wird in einer uns vorliegenden, von der Fabrik vertheilten Brochure*) folgendes gesagt: „Das Roburit wird zusammengesetzt aus einer chemischen Substanz A, die in ihrem Molekül mehr Sauerstoff enthält, als sie zu ihrer eigenen Verbrennung bedarf, und einer zweiten Substanz B, die weniger eigenen Sauerstoff enthält, als ihre Verbrennung erfordern würde. Die Substanz A nennt man deshalb den Sauerstoffträger, die Substanz B, welche das organische Brennmaterial darstellt, den organischen Componenten.

Als Sauerstoffträger werden je nach dem Zwecke, den Roburit bei Sprengungen erfüllen soll, salpetersaures Kali oder Natron oder Ammoniak gewählt; als organische Substanz Chlornitroverbindungen des Chlors oder Naphthalins. Da diese Substanzen absolut inexplosiv sind, so können sie unter gewöhnlichen Transportbedingungen getrennt von einander versandt und erst an Ort und Stelle, wo von ihnen als Sprengstoff Gebrauch gemacht werden soll, vermischt werden. Aber auch dann noch ist jede Bethätigung ihrer explosiven Kraft ausgeschlossen, wenn ihre Mischung nicht dem Initialchoc eines Detonators ausgesetzt wird.“

Wir ersehen aus dieser Beschreibung, dass die Herstellung des Roburits von gar keiner chemischen Reaction begleitet ist, dass sie den Character einer nur mechanischen Vermischung des Sauerstoffträgers mit dem organischen Componenten trägt.

---

*) Verhütung von Schlagwetter-Explosionen, Kohlenstaubentzündungen und anderen Unglücksfällen bei Schiessarbeiten im Bergwerksbetriebe. Berlin.

Die Darstellung dieser Mischung ist der Fabrikationsbetrieb einer einzigen im Deutschen Reiche gelegenen Fabrik zu Witten a. d. Ruhr. Als Sauerstoffträger wird dort Ammoniumnitrat und als sog. organischer Component ein Rohprodukt angewandt, welches bei der Anilinfabrikation — also nicht in der Roburitfabrik selbst — gewonnen wird und das als ein Gemisch von Dinitrobenzol und Chlornaphthalin angegeben wird.

Da es uns darauf ankam zu erfahren, welches von den möglichen und bekannten Dinitrobenzolen und Chlornaphthalinen im Rohprodukt vorwiegt, so führte Herr Dr. Stahl [Assistent am Institute für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock] auf unsere Bitte eine Analyse sowohl des Rohproduktes, wie des fertigen Sprengkörpers aus. Dieselbe ergab folgende Resultate:

„1. Rohprodukt: Das aus grossen Stücken von strahlig krystallinischer Structur bestehende, braungelbe Rohprodukt schmilzt beim Erhitzen auf dem Platinblech leicht und verdampft, ohne Rückstand zu hinterlassen. Die Dämpfe brennen mit hell leuchtender, stark russender Flamme. Die Substanz ist in kaltem und heissem Wasser wenig löslich; aus letzterem scheiden sich beim Erkalten feine Nadeln aus. Leicht löslich ist die Substanz in Alkohol, aus dem sie in grossen, strahligen Nadeln krystallisirt. Nach wiederholter Umkrystallisation liegt der Schmelzpunkt dieser Krystalle bei 90°—90,5°, was auf Metadinitrobenzol hinweist, dessen Schmelzpunkt nach Körner*) bei 89,9° liegt.

Eine Probe auf Chlor ergab ebenso wie eine auf Naphthalin ein durchaus negatives Resultat.

2. Roburit: Der fertige Sprengstoff stellt eine gelblichbraune, körnige Masse dar, die durch Wasseranziehung des in ihr enthaltenen Ammoniumnitrats feucht ist und bei längerem Stehen an feuchter Luft zerfliesst.

Die Reaction ist neutral.

20 g des Roburits werden des öfteren mit kaltem Wasser ausgezogen. Die vereinigten, gelb gefärbten Filtrate werden eingedampft bis zur Krystallisation. Beim Er-

*) Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie. 1875 pag. 331.

kalten scheiden sich grosse Prismen aus, die durchaus denen des Ammoniaksalpeters gleichen. Nach scharfem Trocknen wiegt der Rückstand 16,5 g; demnach sind im Roburit 82,5 % in Wasser löslicher und 17,5 % in Wasser unlöslicher Substanz enthalten.

a. Der in Wasser lösliche Theil zerfliesst bei längerem Stehen in feuchter Luft und reagirt sehr schwach sauer. Auch in kaltem Wasser ist er sehr löslich. Beim Erhitzen auf dem Platinblech hinterlässt er Spuren einer weissen, in H_2O unlöslichen Substanz. Beim Erwärmen mit NaOH entweicht viel NH_3. Mit Brucin und H_2SO_4 entsteht eine intensive Rothfärbung, sodass demnach der in H_2O lösliche Theil aus $(NH_4)NO_3$ besteht, dem nur geringe Spuren organischer Substanz (daher die Gelbfärbung) anhaften.

Eine Prüfung auf Cl ergab auch hier kein Resultat.

b. Der in Wasser unlösliche Theil wird auf dem Wasserbade getrocknet, schmilzt aber schon bei dieser Procedur, und es sublimiren an den oberen Rand der Schaale feine, weisse Nadeln, die vorsichtig gesammelt werden.

Der Schmelzpunkt derselben liegt scharf bei 90,5°. In Folge dessen liegt nicht, wie vermuthet werden konnte, in diesen sublimirten Krystallen Naphthalin (Schmelzpunkt 79°) vor, sondern wiederum Metadinitrobenzol.

Um in dem getrockneten Rückstande etwa vorhandenes Naphthalin neben Metadinitrobenzol nachzuweisen, wird derselbe in einem Kölbchen der Destillation unterworfen. Der Faden des Thermometers steigt jedoch sogleich auf ca. 290°, sodass die Abwesenheit von Naphthalin (Siedepunkt 218°) constatirt werden muss. Zwischen 292—296° geht glatt das Metadinitrobenzol über. (Reines Metadinitrobenzol siedet nach V. Meyer und Stödler*) bei 297° [corrigirt].) Das Destillat erstarrt in strahligen Nadeln, die nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus heissem Alkohol bei 90,5° schmelzen, demnach zweifellos identisch mit dem Metadinitrobenzol sind.“

*) Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. 17. pag. 2649. 1884.

Es besteht somit das Roburit aus einem Gemenge von ca. 4 Theilen Ammoniumnitrat mit 1 Theil rohen Metadinitrobenzols. Chlor und Naphthalin sind nicht im Roburit enthalten. In diesem Sinne ist daher die Behauptung der Brochure zu berichtigen, dass als organische Substanzen Chlornitroverbindungen des Benzols oder Naphthalins gewählt würden und ferner die Aussage der Betriebsleitung der Fabrik: es würden für die Herstellung des feuersicheren Sprengmaterials nicht chemisch reines Material, sondern ein Gemisch aus homologen und alkylischen Benzolen verwendet.

Nach diesen Ausführungen wäre der nächstliegende Schluss, dass die in Nieden's Arbeit erwähnte sog. Roburitvergiftung sich deckt mit einer Metadinitrobenzolvergiftung, aber nicht mit einer Mononitrobenzolintoxication.

Da aber das zur Fabrikation verwandte Dinitrobenzol nicht chemisch rein, sondern ein Rohprodukt ist, so ist demselben in unbestimmbarer Menge immer noch Nitrobenzol beigemischt, wenn auch die Analyse Herrn Dr. Stahl's davon nicht spricht, weil in den kleinen untersuchten Mengen ja nur sehr wenig Nitrobenzol gewesen sein kann.

Um so deutlicher aber bemerkt man das Vorhandensein des Mononitrokörpers beim Fabrikationsbetrieb; denn nach eigener Beobachtung entströmt beim Oeffnen der Kessel, in denen das Rohprodukt geschmolzen wird, ehe es mit dem Sauerstoffträger vermischt wird, denselben ein ganz intensiver Bittermandeloelgeruch, der ja charakteristisch für das Nitrobenzol ist, während das reine Metadinitrobenzol einen kaum bemerkbaren Geruch verbreitet. Das fertige Roburit behält ebenfalls den charakteristischen Nitrobenzolgeruch, wenn auch natürlich lange nicht mehr in dem Maasse als das schmelzende Rohprodukt.

Es werden somit die in den Kesselräumen beschäftigten Arbeiter ganz besonders durch das Einathmen von Nitrobenzoldämpfen beeinträchtigt sein, während die in den Patronenkammern, in denen die fertige Mischung verpackt wird, Beschäftigten unter dem Nitrobenzol weniger leiden, aber dafür mehr mit dem Metadinitrobenzol in Berührung kommen durch zufällige Verunreinigungen u. s. w.

Es ist also nicht möglich bei den Vergiftungen, welche in der Fabrik auftreten, die Nitro- von den Dinitrobenzolintoxicationen völlig zu trennen, und aus diesem Grunde wollen wir dieselben, soweit sie klinisches Interesse beanspruchen, einfach Nitrobenzolvergiftungen nennen und erst später bei den Berichten über die experimentellen Untersuchungen eine scharfe Sonderung eintreten lassen. Den Ausdruck „Roburitvergiftungen" zu gebrauchen wäre nicht statthaft, da bei der Herstellung des fertigen Sprengkörpers ein an und für sich unschädlicher Bestandtheil, Ammoniumnitrat, zu den bekanntlich schon vorher toxisch wirkenden Nitrobenzolkörpern hinzugefügt wird.

Wenn wir nun die in der Wittener Fabrik vorgekommenen Intoxicationen nach den mir vorliegenden und hier mitzutheilenden Daten*) mit den in der Litteratur bekannten und von Lewin bis zum Jahre 1884 gesammelten Fällen von Vergiftungen mit Nitrobenzol — über Dinitrobenzol liegen keine Angaben vor, — vergleichen, so fällt von vorne herein ein gewaltiger Unterschied auf in den Krankheitsausgängen. Die in Witten zur Behandlung gekommenen 50—60 Fälle sind nämlich ohne Ausnahme nach längerer oder kürzerer Zeit in Genesung übergegangen, während bei den 51 von Lewin aufgeführten Fällen 19 ein letales Ende nahmen also 37,2 %. Erklärlich wird dieser Unterschied, wenn wir uns vergegenwärtigen, wie in Witten das Gift aufgenommen wird und wie es in den andern Fällen eingeführt ist. In Witten handelt es sich nur um kleinste, durch die Athmung oder durch den Mund aufgenommene Mengen, die erst nach fortgesetzter Einfuhr eine Vergiftung und zwar chronischer Natur hervorrufen können. Bei den andern Fällen walten dagegen ganz entschieden acute Intoxicationsformen vor. So sind mehrere Unglücksfälle in Anilinfabriken zu verzeichnen durch Unvorsichtigkeit bei dem Aufsaugen von Nitrobenzol mit Saughebern oder durch Zerbrechen von grösseren Ballons u. s. w. Ferner spielt die Verfälschung von Nahrungs-

*) Die Daten verdanke ich den Krankenjournalen des ev. Krankenhauses zu Witten a. d. Ruhr und den persönlichen Mittheilungen des Dr. med. König daselbst.

und Genussmitteln eine Rolle bei den früheren Aufnahmen des Giftes. Denn ausser zu Liqueuren wurde das Mirbanoel seines angenehmen Geruches halber zu Confituren hinzugesetzt. Auf der Pariser Ausstellung 1851*) wurde es ausserdem unbeanstandet unter dem Namen „Essence de Mirbane“ als unschädliche Parfümerie feilgeboten. Zwei Dienstmädchen vergifteten sich i. F. davon durch Naschen von Nitrobenzolpomade. Endlich veranlasste auch der Geruch eine Verwechselung mit Getränken namentlich Liqueuren. Achtzehn deutsche Soldaten brachen im deutsch-französischen Kriege vor Paris in einen Weinkeller, fanden dort eine Flasche voll vermeintlichen Liqueurs und tranken dieselbe aus. Drei von ihnen starben. Hinterher wurde der Inhalt der Flasche vom Arzte als Nitrobenzol erkannt.**) Zu diesen Unglücksfällen kommen noch 3 Selbstmordversuche mit Nitrobenzol.

Die für den Menschen tödlich wirkende Menge kann aus den beobachteten Fällen nicht absolut sicher gestellt werden, indem nach Jüdell's Zusammenstellung***) in 2 Fällen ca. 4—5 g den Tod herbeiführten, während andererseits nach Einnahme von ca. 10 g noch Genesung eintrat.

Charakteristisch für die acute Vergiftung ist die beobachtete Latenz bis zum Eintritt der Giftwirkung. Dieselbe schwankt von wenigen Sekunden an bis zu 3 Stunden. Erklärt wird die längere Inkubationszeit nach Filehne dadurch, „dass i. F. der Unmischbarkeit des $C_6H_5(NO_2)$ mit dem Magendarminhalt und den Körpersäften die ingerirten Giftmengen längere Zeit gar nicht oder nicht in genügender Ausdehnung mit der resorbirenden Fläche in Berührung kommen und dann zu wenig oder zu langsam resorbirt werden.“ Bei der chronischen Intoxication ist es unmöglich eine Inkubationszeit anzugeben, da bei der individuellen Empfänglichkeit und subjectiven

---

*) Handbuch der Intoxicationen von R. Boehm, B. Naunyn, H. v. Boeck, 2. Aufl. Leipzig, 1880. XV. Bd. von Ziemssen's Handb. der spec. Path. u. Ther.

**) Deutsche militär-ärztliche Zeitung. 1873. II.

***) Die Vergiftung mit Blausäure und Nitrobenzol in forens. Bezhg. Erlangen 1876.

Empfindlichkeit der Betroffenen der eine schon nach wenigen Tagen, der andere erst nach Monaten die ersten Vergiftungssymptome bemerkt.

Das klinische Bild einer acuten Nitrobenzolvergiftung stellt sich nach Falck*) folgendermassen dar:

Ausser dem oft constatirten Brennen im Munde und Rachen wird das schnelle Eintreten von Schläfrigkeit und Benommenheit, von Schwindel, Kopfschmerz und Uebelkeit, ja auch Erbrechen erwähnt. Die erbrochenen Massen besitzen den specifischen Nitrobenzolgeruch.

Constant wird eine eigenthümliche Verfärbung der Haut wahrgenommen. Das Gesicht, sowie die Extremitäten sind blaugrau bis blauschwarz gefärbt und diese cyanotische Verfärbung wird im Laufe der Intoxication noch gesteigert.

Die Pupillen sind stark erweitert. Die Patienten liegen bewusstlos da mit frequentem Puls und erschwerter Respiration. (Die Exspirationsluft besitzt ebenfalls Nitrobenzolgeruch.) Von Zeit zu Zeit bemerkt man klonische, auch tonische Contractionen einzelner Muskelgruppen, die sich auf eine grössere Zahl von Muskeln ausbreiten und zu Tetanus (Trismus und Opisthotonus) steigern können. Die Sensibilität, sowie die Reflexerregbarkeit schwindet mehr und mehr, die comatösen Erscheinungen steigern sich und es erfolgt bald, manchmal schon im Verlauf der ersten 12—24^{h} nach Einfuhr des Giftes, der Tod.

Bei nicht letaler Dosis nehmen die Erscheinungen nur allmählich an Intensität ab; die cyanotische Verfärbung ist noch lange zu constatiren ebenso die Klage der Patienten über grosse Schwäche, Kopfschmerz mit Ohrensausen u. s. w.

In dem Urin findet sich eine Fehling'sche Lösung reducirende Substanz, welche aber nicht gährungsfähig ist und deutliche Linksdrehung besitzt.

Bei Sectionen konnte nur der intensive Geruch des Giftes wahrgenommen werden. Characteristisch pathologische Veränderungen der Organe finden sich nicht; das Blut wird als dunkelbraun, kaffeebraun bezeichnet.

*) Lehrbuch der pract. Toxikologie. Stuttgart, 1880. S. 200.

Vergleichen wir jetzt mit diesem Bilde den Symptomencomplex einer chronischen Vergiftung, wie er sich in Witten darbietet, so ergiebt sich:

Allgemeine Entkräftung, Abmagerung, Verdauungsbeschwerden, meist Verstopfung, Zunge schmutzig gelblich belegt, Appetit nicht so gestört, wie man nach dem oft sehr starken Zungenbelage vermuthen sollte, dagegen gewöhnlich vorherrschend übler Geschmack.

Je nach der Schwere des Falles, die sich nicht immer nach der Dauer der Beschäftigung richtet, da die Empfänglichkeit für das Gift individuell verschieden ist, mehr oder weniger starke Leber- und Milzschwellung.

Sehr bald tritt eine eigenthümlich schmutzig-gelbliche Verfärbung der Haut ein. Die Schleimhäute werden blass und nehmen in schweren Fällen, die mit Athemnoth (bes. beim Treppensteigen) verbunden sind, eine schmutzig cyanotische Färbung an.

Der Puls ist schwach.

Es tritt früher oder später Kopfschwindel ein, ferner Mückentanzen und starker Nebel vor den Augen auf, besonders beim Sehen gegen das Licht, so dass in dieser Stellung nicht mehr gelesen werden kann. (Nach Nieden war die Sehfläche bis auf $\frac{1}{20}$ reducirt nnd das Gesichtsfeld namentlich für Weiss-Blau concentrisch eingeengt.)

Bei längerer Einwirkung des Giftes treten sensible Reizerscheinungen der unteren Extremitäten ein: Taubheit und Kältegefühl, filziges Gefühl unter den Fusssohlen oft verbunden mit Kribbeln in den Beinen, schliesslich Gefühl von Schwere in den Beinen und nur mühsame Beweglichkeit.

Je nach der Schwere der Krankheit schwankt die Wiederherstellungsdauer von 3 Wochen bis zu einem halben Jahre. Am längsten bleibt bleiches Aussehen und die Sehstörungen.

Der Urin zeigt verschiedene Verfärbung: goldgelb, roth und schwärzlich. Eiweiss und Zucker wurde nicht gefunden.

Das Blut hat bei den schwerer Kranken eine mehr oder weniger tiefe chokoladenbraune Farbe.

Ein Vergleich zwischen der acuten und chronischen Form ergiebt im grossen und ganzen, dass der Unterschied ein nur gradueller ist.

Diese Annahme wird auch bestätigt durch die Thierversuche Filehne's, der sich also ausspricht: „Im Ganzen stellt sich die Sache so, dass bei rapidem Verlaufe sofort heftige Krämpfe und Tod, bei minder plötzlicher, aber noch schneller Entwicklung der Vergiftung Krämpfe neben psychischer und motorischer Schwäche auftreten, während bei langsam ansteigender Vergiftung die Lähmung allein zur Erscheinung kommt."

Im Hinblick hierauf sei im voraus auf die weiter unten beschriebenen Intoxicationen verwiesen besonders auf die sehr charakteristischen Fälle unter III, 4 und III, 6.

Ehe wir zum zweiten Theile unserer Aufgabe, nämlich zur Darstellung der experimentellen Untersuchungen über die Wirkungen verschiedener Nitrokörper der Benzolreihe schreiten, wollen wir kurz den Gang andeuten, den wir dabei eingeschlagen haben.

Zunächst werden Versuche mit Roburit, das bekanntlich die beiden bis jetzt erwähnten Nitrokörper, Nitro- und Metadinitrobenzol in sich schliesst, geschildert.

Dann folgen die Versuche über die beiden organischen Nitrocomponentn des Roburits gesondert.

Herr Prof. Thierfelder hat die grosse Freundlichkeit gehabt, sowohl die Organe der secirten Versuchsthiere, welche die am meisten charakteristischen Erscheinungen boten, wie auch das uns hier hauptsächlich interessirende Blut derselben einer genauen mikroskopischen Untersuchung zu unterwerfen und die pathologischen Befunde mitzutheilen. Diese Mittheilungen lassen wir im Laufe der Untersuchungen am Ende eines jeden betreffenden Versuches folgen.

Ausserdem wurden uns von Herrn Professor Nasse die Protokolle zur Verfügung gestellt über die nur in ihren Hauptresultaten in einer kurzen vorläufigen Mittheilung*) veröffentlichten Versuche, welche auf Veranlassung von Herrn Prof. Nasse vor 9 Jahren im hiesigen Institute von dem damaligen Assistenten Herrn Dr. Saarbach angestellt sind. Die Sectionen sind von Herrn Prof. Neelsen (Dresden), damaligen Assistenten am pathologisch-anatomischen Institute gemacht und ebenso die sehr sorgfältig ausgeführten mikroskopischen Untersuchungen. Die ganze grosse Reihe dieser Versuche zu veröffentlichen, würde den Rahmen unserer Arbeit überschreiten, daher haben wir nur die be-

*) Med. Centralbl. 1881. S. 705.

sonders charakteristischen und am besten in eine Beziehung zu unserem Aufsatze zu bringenden ausgewählt. Dieselben bilden im Zusammenhange mit unseren Beobachtungen nicht allein eine höchst dankenswerthe Bereicherung unseres Themas, sondern sie sind für die Beurtheilung der Wirkungsweise der Nitrokörper der Benzolgruppe, wie sie des weiteren in der Epikrise niedergelegt wird, ein ganz wesentlicher Factor geworden.

Der letzte der folgenden Versuche über Dinitrophenol ist nur ein Controllversuch gewesen für die später zu erörternde Vermuthung, dass das Dinitrobenzol im Organismus eine theilweise Umsetzung und zwar Oxydation erleidet.

Herr Prof. Thierfelder hat auch dieses Versuchsthier untersucht.

Die zu guter Letzt folgenden spectroscopischen Untersuchungen über die Wirkung der Nitrokörper auf das Blut ausserhalb des Organismus haben nicht die erwarteten Aufschlüsse über die Natur der Nitrokörperwirkungen gegeben, sind deshalb nur anhangsweise mitgetheilt worden und können höchstens als ein Beitrag zur Methodik der Blutuntersuchungen angesehen werden.

I. Versuche mit Roburit.

1. Um eine chronische Vergiftung zu erzielen, wurde einem **Kaninchen** in capsulis operculatis per os eingeführt:

3. X. 0,1 g Roburit,

4.—12. X. 0,2 g „ täglich.

Während dieser ganzen Zeit war das Befinden des Thieres, abgesehen von vorübergehend eingetretenen Appetitsstörungen ein ganz gutes.

13. X. 0,3 g Roburit.

Das Allgemeinbefinden war am 14. unverändert gut.

Der Harn war zwar etwas dunkler, aber ohne jede Spur von Blut. Bei der Trommerschen Probe trat — wie gewöhnlich im Kaninchenharn — Reduktion auf, aber erst nach längerem Kochen, daher auf Glycuronsäure, aber nicht auf Zucker zu schliessen war.

14.—16. X. 0,4 g täglich.

Das Befinden blieb das gleiche wie früher.

Der Harn jedoch wurde merklich dunkler, zeigte aber kein Blut im Spectrum.

Die Trommersche Probe deutete wiederum auf Glycuronsäure. Zur Controlle wurde auch die Phenylhydrazinprobe angewandt; sie ergab keine Kristallbildung.

17. X. erhielt das Thier 0,5 g.

18. X. trat eine deutliche Veränderung ein: das Thier frass nichts, sondern sass sehr deprimirt in seinem Behältniss. Als es ins Freie gebracht wurde, fiel zunächst eine ungemein beschleunigte Respiration auf. Auf Antrieb wollte es nicht laufen, und als Ursache dieser Trägheit ergab sich eine grosse Schwäche der hinteren Extremitäten.

Das Thier wurde nun getödtet, nachdem es also im Ganzen 3,6 g Roburit erhalten hatte, was ca. 0,7 g Dinitrobenzolrohstoff entspricht.

Das beim Durchschneiden der Carotis gewonnene Blut war zwar etwas dunkler als gewöhnliches Arterienblut, aber nicht von brauner Farbe, welche meist die Dinotrobenzol-versuchsthiere (s. u.) zeigten.

Bei Versetzen mit Wasser wurde das Blut nicht vollkommen lackfarben, sondern blieb trüb.

Das Spectrum des Blutes zeigte einen Streifen im Roth, der weiter nach dem Blau hin lag als der Streifen des sogen. sauren MetHb. Auf NH_3-Zusatz verschwand der Streifen nicht — an Stelle des Streifens des sauren MetHb treten auf diesen Zusatz stets andere Streifen, die des sogen. alkalischen MetHb, auf — und auch auf weiteren Zusatz von Schwefelammonium zeigte das Spectrum neben dem Streifen des reducirten Hb immer noch, wenn auch abgeschwächt, den angegebenen Streifen rechts im Roth, der dem von Filehne angeführten Nitrobenzolstreifen des Hb entspricht.

Herr Prof. Thierfelder machte uns über den Befund am Blut u. s. w. die nachstehenden Mittheilungen:

„**Blut** frisch von schmutzigbrauner Farbe. Das an den Fingern haftende Blut färbt diese stark gelbbraun.

Mikroskopisch:

Nur vereinzelte Mikrocyten, Kügelchen von c. 4—7 μ Durchmesser, welche intensiver gefärbt erscheinen als die normalen Blutkörperchen desselben Individuums, — zahlreicher sind rothe Blutkörperchen von deutlicher Scheibenform, denen ein austretendes Hb-Tröpfchen als kleine Kugel anhängt. — Die meisten Blutkörperchen haben normale Scheibenform, daneben sind Stechapfelformen häufig. Weisse Blutkörperchen nicht vermehrt.

An mit Eosin behandelten Blutpräparaten sind die Hb-Kügelchen bedeutend intensiver gefärbt als die Blutscheiben, denen sie theilweise anhaften.

Nieren: Ihre Schnittfläche ist glänzend feucht. Die Rinde dunkelbraun, nicht scharf abgesetzt gegen die blasse, stellenweise bräunlich gestreifte Marksubstanz. Die von der frischen Schnittfläche abgeschabte, trübe chokoladenfarbige Flüssigkeit enthält:

Nierenepithelien z. Th. in Fetzen oder noch in Röhrenform zusammenhängend, fast sämmtlich trübe und von gekörntem Protoplasma, häufig Fetttröpfchen einschliessend. Daneben freie, braune und gelbliche Pigmentschollen und Pigmentkörnchen, die oft zu Cylindern zusammengeklebt sind. Viele Glomeruli sind fettig degenerirt. Mikrotomschnitte der Niere in 0,6 % Kochsalzlösung betrachtet und ebensolche mit Alaun-carmin gefärbt zeigen dieselben Veränderungen; nur tritt in gefärbten Schnitten das dunkle Pigment stärker hervor, während das hellgelbe und das Fett weniger deutlich hervortreten. Die Epithelien fast sämmtlicher gewundener Harnkanälchen sind in albuminösem Zerfall und in fettiger Degeneration begriffen und enthalten in ihrem Protoplasma eingeschlossen feinste hellgelbe Pigmentkörnchen. In vielen gewundenen Harnkanälchen liegen ausser Pigmentschollen und den oben erwähnten Pigmentcylindern auch gewöhnliche hyaline oder körnige Cylinder.

Leber: ist ziemlich dunkelbraun gefärbt mit einem Stich in's Gelbe. Die Zellen sind geschwollen und schliessen in ihrem Protoplasma viele feinste Fettkörnchen und grössere Tropfen ein. In den grösseren Gallenwegen findet sich grüngelbe, eingedickte Galle.

In der **Magenschleimhaut** zahlreiche frische hämorrhagische Erosionen. Die Schleimhaut der Pylorusgegend ist mit grauem trüben Schleim bedeckt, in welchem einzelne Blutklümpchen suspendirt liegen. Die Schleimhaut selbst ist geschwollen und gleichfalls trübe."

---

2. Ein **Frosch** erhielt

7. X. 0,05 g Roburit.

8. X. lag die Kapsel, durch die das Roburit eingeführt war, ausgespieen neben dem Frosche, welcher seine Beweglichkeit eingebüsst zu haben schien.

9. X. lag der Frosch bewegungslos und reactionslos gegen äussere Reize. Um 10 Uhr Morgens war nur noch der Cornealreflex vorhanden.

Die Organe waren nur wenig ins Dunkle verfärbt.

Die Venen waren stark gefüllt und das Blut chokoladenfarben.

Das Spectrum des Blutes liess den MetHb-Streifen erkennen.

---

3. Ein **Frosch** erhielt:

15. X. 0,025 g Roburit.

16. war er noch munter.

17. machte er nur noch schwache Bewegungen.

18. waren die unteren Extremitäten gelähmt. Er wurde getödtet.

Das Blut war tief dunkelbraun und das Spectrum desselben zeigte den MetHb-Streifen.

Die Blutkörperchen sind etwas blasser als normale, da ihr Kern nur sehr schwer zu erkennen ist, und zeigen hin und wieder Einschnürungen an der Peripherie.

II. Versuche mit Nitrobenzol.

1. (Versuch von Saarbach und Neelsen.)

Ein **Kaninchen** erhielt am

1. Tage 1 cm^3 Nitrobenzol ins Maul,

2. Tage 1 cm^3 unter die Haut gespritzt. Es entstanden starke Durchfälle. Am 3. Tage wurde es getödtet.

Der Harn war normal.

Das dickflüssige Blut zeigte nur den Streifen des OHb im Spectrum.

Mikroskopischer Befund:

Nieren: Hochgradige, gleichmässige Hyperämie des ganzen Nierengewebes, sowohl der Glomeruli wie der die Harnkanäle umspinnenden Capillaren. Keine Veränderung des Drüsengewebes. In einzelnen Schleifen homogene Cylinder. Kein Pigment, weder frei noch in den Zellen.

Auf der **Magenschleimhaut** multiple, flache Blutungen und frische oberflächliche Erosionen.

Leber: zeigt im Drüsengewebe bes. an der Peripherie der Acini zerstreute, mit gelbem Pigment erfüllte Zellen.

2. Ein **Kaninchen** erhielt am

29. X. 2 Tropfen Nitrobenzol, a = 0,035 g, 30. 3 Tropfen, 31. 4, 1. XI. 6, 2. 13, 3. 21, 4. 30 Tropfen, also im ganzen 79 Tropfen in steigender Progression, die zusammen 2,765 g enthielten.

Bis zum 4. XI. war an dem Thiere keinerlei Veränderung zu bemerken. Die letzte Dosis von 30 Tropfen ($10^1/_2$ Vm.) bewirkt aber binnen wenigen Stunden einen gänzlichen Umschwung. Es trat eine von den Extremitäten beginnende, fortschreitende Lähmung ein, die um $^1/_2$3 Nm. ihren Höhepunkt erreicht hatte. Aber erst nach einer Stunde brach das stark dyspnoïsche Thier unter lautem Geschrei zusammen.

Die Organe waren nicht verändert.

Das wenig dunkle Blut zeigte im Spectrum den schon beim Roburitversuche beobachteten Nitrobenzolstreifen des Hb.

Mikroskopisch zeigte das Blut zahlreiche im Innern wie an der Peripherie der Körperchen sich abschnürende Knötchen, die austretenden Hb-tröpfchen gleichen.

III. Versuche mit Metadinitrobenzol.

1. Ein **Kaninchen** erhielt am 4. X. 0,2 g Metadinitrobenzol. Am 5. X. war das Allgemeinbefinden äusserst schlecht. Das Thier sass deprimirt in seinem Käfige, hatte jede Fresslust verloren und reagirte auf äussere Reize nur dürftig.

Der Urin war dunkelbraun.

27 Stunden nach der Einnahme des Giftes (gegen 3 Uhr Nm.) starb das Thier im Collaps.

7. X. fand die Section statt und ergab:

Organe alle dunkelbraun verfärbt.

Das Blut des **Herzens** tief chokoladenfarben.

Blase prall gefüllt mit beinahe schwarzem Urin, der stark bluthaltig war.

Magen in der Fundusschleimhaut braun verfärbt. Im übrigen die Schleimhaut stark geschwollen.

Nieren sowohl in der Rinden- wie in der Marksubstanz tief dunkelbraun.

Blut liess weder im Urin noch aus dem Herzen den MetHb-Streifen erkennen.

Mikroskopische Untersuchung des Blutes (Herr Prof. Thierfelder) am 6. X.

„**Blut** frisch und auf Deck-Gläschen angetrocknet. Neben wohlerhaltenen rothen Blutkörperchen und vereinzelten Stechapfelformen: sehr zahlreiche, stark lichtbrechende Körnchen und Kügelchen, die etwa $^1/_{10}$—$^1/_6$ Durchmesser normaler rother Blutscheiben besitzen: sie sind häufig so angeordnet, dass ihrer 5 bis 7 die Peripherie eines Kreises einzunehmen scheinen, welcher etwa der Grösse eines Blutkörperchens entspricht. Sie sind weniger gefärbt, aber glänzender als rothe Blutkörperchen.

— Daneben finden sich, aber nur in geringer Zahl grössere runde Kügelchen (Mikrocyten) von starkem Lichtbrechungsvermögen, welche den bekannten Tropfen freien Hämoglobins gleichen; nur sind sie durchschnittlich blässer gefärbt als diese und auch blässer als die normalen rothen Blutkörperchen desselben Thieres. — Es scheint eine geringe — wohl nur relative — Vermehrung der weissen Blutkörperchen zu bestehen.

Die Untersuchung der mit Eosinglycerin gefärbten Deckglaspräparate ergiebt nur, dass die erwähnten stark lichtbrechenden Körnchen und Kügelchen den Farbstoff weniger begierig aufnehmen als die nebenliegenden normalen rothen Blutkörperchen, welche intensiv orangerothe Farbe zeigen. Die weissen Blutkörperchen — meist polynucleärer Art —, durch Nachfärben mit Methylenblau deutlich gemacht, — sind vermehrt."

Einer Blutprobe war im Reagenzglase destillirtes Wasser zugesetzt worden. Sie hatte eine schmutzig graubräunliche Farbe angenommen. Der graue Bodensatz, welcher sich nach einiger Zeit gebildet hatte, besteht fast lediglich aus sogenannten „Schatten", welche längs ihrer Peripherie dieselben oben erwähnten glänzenden Körnchen von starkem Glanze einschliessen. Daneben zahlreiche Stechapfelformen und durch Quellung veränderte Blutkörperchen.

---

2. Ein **Kaninchen** erhielt am

7. X. 0,1 g Dinitrobenzol, am 8. war das Befinden schlecht.

Der Urin war dunkel und bei der Trommerschen Probe trat erst nach längerem Kochen Reduktion ein, was wiederum auf Glycuronsäure deutet.

9. X. Morgens früh hatte das Thier etwas Nahrung zu sich genommen, war aber noch sehr matt.

Der Harn zeigte Tripelphosphat und ausserdem Cylinder, aber keine weisse Blutkörperchen. — Urin bluthaltig. —

Das Urinspectrum zeigte i. V. zu einer Blutlösung von gleicher Intensität der Farbe den OHbstreifen weit

abgeblasster. Es ist daher erlaubt, auf einen andern Farbstoff mit zu schliessen als auf das blosse Hb. — Um 11^{50} Vm. starb das Thier unter Collapserscheinungen.

Befund, mitgetheilt von Herrn Prof. Thierfelder:

„Die Veränderungen des **Blutes** gleichen vollständig den beim vorigen Versuchsthiere beobachteten.

Nieren: keine fettige Degeneration; wenig Pigment.“ (Vgl. die folgenden Nierenbefunde.)

---

3. Nochmals erhielt ein **Kaninchen** am

15. X. 0,1 g Dinitrobenzol.

Dasselbe starb ebenfalls wie das vorige zwei Tage nach Einnahme der Dosis also am

17. X.; aber schon zw. 7—8 Vm., also beinahe 4 Stunden früher.

Am 16. X. liess es bei schlechtem Allgemeinbefinden einen dunkelbraunen, bluthaltigen Harn, der im Spectrum auch nicht den MetHb streifen zeigte.

Die Trommer'sche Probe ergab so starke Reduktion dass wieder Verdacht auf Zucker aufstieg, und zur Controlle die Phenylhydrazinprobe angestellt wurde. Diese aber lieferte ein durchaus negatives Resultat, so dass auch diesmal Glycuronsäure die reducirende Substanz gewesen sein muss.

Die Autopsie am 17. ergab:

Blut chokoladenfarben gab mit Wasser verdünnt keine klare Lösung.

Lungen braungelb verfärbt.

Nieren: die Grenze zwischen Rinde und Mark dunkelbraun, stark hervortretend.

Magen: zahlreiche folliculäre hämorrhagische Erosionen diffus zerstreut, besonders im Fundus.

---

4. Um eine chronische Wirkung des Metadinitrobenzols beobachten zu können, erhielt ein **Kaninchen** von dieser Substanz

10.—12. X. je 0,05 g und ferner

13.—16. „ 0,07 g.

Am 14. war das Allgemeinbefinden des Thieres ein schlechtes. Es frass wenig und hatte einen dunkleren Harn gelassen als vorher. Jedoch war in demselben kein Blut, auch kein Zucker, sondern, wie gewöhnlich, Glycuronsäure.

17. erhielt es 0,08 g.

18. trat stark beschleunigte Respiration ein, eigenthümlich schnaufende Töne und der Drang, in das Futter hineinzubeissen, ohne es zu verzehren.

Die weitere Verabreichung von Dinitrobenzol wurde deshalb eingestellt, nachdem das Thier die relativ sehr beträchtliche Menge von 0,51 g nach und nach erhalten hatte.

19. waren die vorderen Extremitäten gelähmt, so dass das Thier, wenn es sich fortbewegen wollte, eigenthümliche Sprünge (känguruhartig) mit den Hinterbeinen machte. Es bekam ferner starke Niesskrämpfe — wohl zu erklären durch die Ausscheidung von Dinitrobenzol oder auch einem im Körper gebildeten Derivat desselben auf die Schleimhäute. Als es sich von den Krämpfen erholt hatte, war die Respiration sehr erschwert durch den in der Nase sich ablagernden Schleim. (Stockschnupfenathmung.)

20. waren die vorderen Extremitäten noch gelähmt. Die Fresslust dagegen hatte sich wieder eingestellt. Auch die seit einigen Tagen beinahe gänzlich stockende Harnsekretion war wieder reichlich aufgetreten.

21. war das Thier verhältnissmässig munter. Es frass gut und konnte die Vorderextremitäten im Schultergelenke wieder bewegen. Die Respirationsstörungen waren gänzlich geschwunden. Der Urin näherte sich wieder der normalen Färbung und hatte ungemein reichlichen Bodensatz.

22. Die Besserung im Befinden war noch weiter geschritten. Fresslust hatte sich wieder eingestellt. Nur die Beweglichkeit in den Vorderbeinen war noch nicht wieder da.

23. war das Befinden gleich dem am 22.

24. hörte die Besserung auf.

Seit dem 23. abends hatte das Thier nichts mehr gefressen, war sehr schwach und schleppte sich nur mühsam fort. Gegen $11^1/_2$ erreichte die Schwäche den höchsten Grad, so dass keine Bewegung mehr ausgeführt werden

konnte. Um 12 legte das Thier sich auf die Seite und starb bald darauf unter Collaps.

Section fand gleich nach erfolgtem Tode statt:

Das **Blut** hatte normale Farbe, lieferte mit H_2O versetzt eine klare durchsichtige Flüssigkeit und zeigte in der Lösung die OHbstreifen in vollster Klarheit.

Mikroskopische Untersuchung
(Herr Prof. Thierfelder):

„**Herz**fleisch stark fettig degenerirt, Querstreifung nur an einzelnen Muskelzügen deutlich.

Blut: Ausgesprochene Poikilocythämie. Viele freie Hb-Kugeln und Schatten mit Körnchen besetzt.

In der **Leber** ist die fettige Degeneration nicht so stark ausgesprochen und scheint mehr auf einzelne Heerde beschränkt zu sein.

NB! Die fettige Degeneration des Herzfleisches, die bei diesem Thiere ausgesprochener war als bei jedem andern und eine an sich sehr bedeutende war, erlaubt wohl die Annahme, dass der Tod in Folge von Herzlähmung, bedingt durch Degeneration des Herzmuskels eintrat.“ —

„Die Organe waren nach der Untersuchung in verdeckter Schaale im Zimmer stehen geblieben; nach 24^h hatten sie eine gleichmässig schmutzig graue Farbe angenommen. Das an den Fingern haften bleibende Blut färbt stark bräunlichgelb. Die Entwickelung niederer Organismen war dabei nur eine sehr geringe, wie aus der Untersuchung abgestreiften Gewebssaftes und der spontan ausgetretenen blutig-serösen Flüssigkeit hervorging.“

---

5. Am 18. X. wurde einem nicht ganz mittelgrossen, etwa 8 Jahre alten **Hunde** (Kläffer) 0,1 g Metadinitrobenzol in capsula operculata per os eingeführt.

19. X. erhielt er nochmals 0,1 g und zwar mit Butter auf Brod gestrichen. Das Butterbrod wurde gierig verschlungen.

Am Abend verlor das Thier die Herrschaft über seine Gliedmassen und machte vollständig taumelnde Bewegungen. In der Nacht traten allmählich Lähmungserscheinungen in den Extremitäten auf.

20. X. morgens waren die Lähmungen ausgebildet; der Hund lag steif mit ausgestreckten völlig regungslosen Beinen da.

21. hatte das Thier ausgesprochenen Tetanus mit Trismus und Opisthotonus. Die Sensibilität war stark erhöht, auf die leiseste Berührung traten reflectorische Krampferschütterungen wie bei Strychninvergiftung ein.

Um 11 Uhr Vm. trat vorübergehend starke Dyspnoe auf. Ausserdem stellte sich von Zeit zu Zeit ein ganz leises, heiseres Geheul ein. Dabei wurde Harn gelassen.

Auf Zusatz von NaOH zeigte der etwas dunkle, jedoch blutfreie Harn eine rothbraune Verfärbung, die wohl durch die Ausscheidung eines Verwandlungsproductes des Dinitrobenzols und zwar wahrscheinlich eines Dinitrophenols zu erklären ist.

Ferner färbte sich bei der Filtration das Filter intensiv gelb. Die Gmelin'sche Reaction trat jedoch bei einer Probe auf Gallenfarbstoff nicht ein. Indican dagegen wurde nachgewiesen.

Um 11^{40} wurde der Hund geschlachtet.

Das **Blut** war chokoladefarben und zeigte im Spectrum zwar den MetHb streifen, dabei aber noch viel OHb, sodass wohl schwerlich durch die Umwandlung des Hb allein der Tod erklärt werden kann. Das Blut wurde bei H_2O zusatz nicht klar, sondern blieb deckfarben: auch stellte sich Bodensatz ein.

Herrn Prof. Thierfelder's Untersuchung:

„**Blut** auf Deckgläschen. Die rothen Blutscheiben z. Th. in Geldrollen angeordnet. Glocken und Kuppelformen häufig. Blutkörperchen mit anhängenden Tröpfchen selten. Schatten mit glänzenden Körnchen an der Peripherie vereinzelt.

Herz: Beide Ventrikel sind fest contrahirt. Blut in den Kammern geronnen, dunkelbraunroth.

Nieren: derb, blutreich: auf dem Durchschnitt treten die Glomeruli in der dunkelbraunen Rindensubstanz als dunkelrothe Pünktchen deutlich hervor. Marksubstanz blass, von leicht gelblicher Farbe.

Mikroskopisch (Mikrotomschnitt):

Epithelien der gewundenen Harmkanälchen geschwollen und getrübt, vereinzelt gelbliches Pigment in feinsten Körnchen enthaltend oder auch von diffus gelblicher Farbe. — In den Sammelrohren, sowie in den auf- und absteigenden Kanälchen liegt feinkörniges Pigment frei im Lumen, oft auf weite Strecken hin zu verfolgen. Es macht den Eindruck, als seien diese Pigmentkörnchen durch eine eiweissartige, geronnene Substanz ziemlich gleichmässig vertheilt und so zu cylindrischen Gebilden zusammengehalten. (— Es sind zweifellos desquamirte, pigmentirte Epithelien der Rindenkanälchen, die beim Weitertransport zu Pigmentcylindern verkleben, und deren protoplasmatische Substanz nach und nach zerfällt. —) Die Epithelien der Sammelkanäle und Henleschen Schleifen enthalten kein Pigment.

Leber ist dunkel und anscheinend blutreich, auf dem Durchschnitt aber nur wenig feucht.

Mikroskopisch enthalten einige Leberzellen Fetttröpfchen.“

---

6. Dinitrobenzolrohstoffvergiftung.

Zur Controlle, ob das bei der Roburitfabrikation verwandte Dinitrobenzol (Rohstoff) in seinen Wirkungen dem rein dargestellten Metadinitrobenzol entspräche, wurde einem **Kaninchen**

am 19. X. 0,1 g Dinitrobenzolrohstoff eingegeben, also eine Dosis, die nach dem Ausfall der früheren Versuche mit reiner Substanz in 2 mal 24^{h} den Exitus letalis erwarten liess.

20. war das Befinden unverändert.

21. erhielt es nochmals 0,1 g.

22. ohne Fresslust, schwächer in den Bewegungen. Es wurde 0,1 g noch einmal gegeben.

23. Dasselbe schlechte Allgemeinbefinden wie Tags zuvor. Das Thier bot immer noch keine charakteristischen Erscheinungen. Es erhielt wiederum 0,1 g.

24. starb das Thier unter starkem Umherwälzen und lautem, eine Viertelstunde währendem Geschrei Morgens 7^{15}.

Zu beachten ist, dass der Exitus erst nach längerer Zeit und nach Verabreichung von 4 Dosen à 0,1 g eingetreten ist, während bei reinem Metadinitrobenzol eine einmalige Gabe von 0,1 g genügte, um Kaninchen und eine doppelte Dosis, um Hunde binnen 2 Tagen umzubringen. Dies hängt vielleicht davon ab, dass der Rohstoff nicht so wirksam ist wegen der ihm anhaftenden Verunreinigungen. Vielleicht ist es aber auch mit auf eine individuelle Resistenz des betr. Thieres zurückzuführen, da ja auch Versuchsthier 4. lange sich gehalten hat.

Sectionsbefund:

Das **Blut** zeigte lange nicht die dunkle Farbe wie bei den andern Versuchen. Auch bei H_2Ozusatz war die Deckfarbe der Lösung bei weitem nicht so stark. Das Spectrum täuschte zuerst MetHb in alkalischer Lösung vor, doch ergab sich bei Untersuchung mit starker Lichtquelle, dass eine das Gebiet der OHbstreifen nach links etwas überschreitende braune Schattenfärbung (— vielleicht herrührend von einem unbekannten, im Körper gebildeten Farbstoffe —) den Anschein eines in 2 Theile von ungleicher Stärke gespaltenen Streifens hervorrief.

Herr Prof. Thierfelder sagt über die untersuchten Theile:

„Das den beiden Ventrikeln des Herzens entnommene Blut enthält nur wenig normale rothe Blutkörperchen. Vereinzelte Glockenformen. Viele Mikrocyten und alle Uebergänge von dem eben austretenden Tröpfchen bis zum leeren „Schatten", der nur noch wenige oder auch kein glänzendes Körperchen mehr enthält.

Herz-Ventrikel beide fest contrahirt, enthalten nur spärliche, dunkle Gerinnsel. Vorhöfe weit: ihre Wandung schlaff (wahrscheinlich sind sie mit Blut oder Gerinnseln erfüllt gewesen, und bei der Herausnahme des Herzens zufällig entleert worden). Herzfleisch gelblichbraun.

Mikroskopisch: Querstreifung der Herzmuskulatur deutlich erhalten; Muskelzellinhalt getrübt, „wie bestäubt", jedoch nicht fettig degenerirt.

Milz von gleichmässig blaubrauner Farbe: nicht vergrössert, aber weicher als normal. Die Malpighi'schen Körperchen

undeutlich. — Mikroskopisch: zahlreiche, z. Th. mehrkernige Zellen, deren Protoplasma bräunliche Pigmentkörnchen enthält. (NB! Solche pigmentirte Zellen finden sich nicht selten auch unter — so weit bekannt — normalen Verhältnissen in der Milz von Kaninchen). — Neben normalen Blutkörperchen begegnet man vielen aufgequollenen und vereinzelten Mikrocyten.

Leber: dunkel gelbbraun, dabei wenig blutreich, undeutlich grobacinös.

Mikroskopisch: Leberzellen z. Th. zerfallen, viele Fetttropfen und braune oder gelbgrüne Pigmentkörnchen einschliessend.

Nieren: prall anzufühlen. Rindensubstanz schmutzig graubraun. Bei längerem Liegen an der Luft bekommt sie einen gelblichen Farbenton. Marksubstanz ist blass, aber bereits beim Einschneiden schwach gelblich gefärbt.

Mikroskopisch: Parenchymatöse Veränderung sehr ausgesprochen. Körnige, fettige und pigmentirte Epithelien in den gewundenen Harnkanälchen der Rinde. Hyaline und Pigmentcylinder in den Sammelrohren; die Epithelien der letzteren anscheinend normal klar, durchsichtig, mit deutlichem Kern. Die Glomeruli sind hyperaemisch (was mit blossem Auge nicht sichtbar war."

VI. Versuche mit Azobenzol.

(Saarbach und Neelsen.)

1. Ein **Kaninchen** erhält Abends 7^h mit der Nahrung 3,8 g Azobenzol.

10^h ist der Urin schon dunkel gefärbt. Ueber Nacht stirbt das Thier.

Befund:

Klare, gelbbraune Flüssigkeit in der **Peritoneal**höhle und in beiden **Pleura**höhlen.

Blutungen der **Darmserosa.**

Leber venös hyperaemisch.

Milz normal.

Nieren mässig hyperaemisch; an der Grenze von Rinde und Mark graue Zone.

Multiple, erbsengrosse und kleinere hämorrhagische Infarkte in beiden **Lungen.**

Herz gross: linker Ventrikel fest contrahirt, wenig blutreich; rechter weit, dick, mit braunrothen Gerinnseln. Myocarditische Heerde im Papillarmuskel. Muskelfasern stellenweise pigmentirt.

Blutungen unter dem **Pericardium viscerale.**

Haemorrhagische Erosionen der **Magen**schleimhaut.

In der **Blase** sehr dunkler Urin mit reichlichem Bodensatze.

Blut nur z. Th. geronnen, braunroth.

Mikroskopische Untersuchung:

Knochenmark: Ausgesprochene, aber nicht sehr hochgradige Hyperaemie. — Die centralen Theile des Markes enthalten zwischen den Fettzellen nur unbedeutend mehr Rundzellen als normal. Die dem Knochenrohr anliegenden, peripheren Theile sind dagegen dicht mit

Rundzellen infiltrirt und zeigen dazwischen nur spärliche Fettzellen. Die Rundzellen enthalten stellenweise körniges gelbes Pigment.

Nieren: nur vereinzelt in den unteren Theilen der gewundenen Harnkanälchen körniges Pigment frei ins Lumen resp. in das Protoplasma der Epithelzellen eingebettet.

Herz: Fleisch des rechten sowohl wie des linken Ventrikels hyperämisch, von zahlreichen kleinsten Blutungen durchsetzt.

---

2. Azobenzol wurde in Provenceöl gelöst und von dieser Lösung, die auf 1 cm^3 Lösung 0,2 g Azobenzol enthält, einem **Kaninchen** subcutan eingespritzt. Es erhielt das Thier

am 1. Versuchstage Morgens und Abends 1 Spritze (= 1 cm^3), ebenso am 2. Tage,

am 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. und 10. je 1 Spritze,

am 11. eine halbe Spritze,

am 12. eine volle Spritze. Am selben Tage wurde es getödtet, nachdem es also bis dahin im Ganzen 2,7 g Azobenzol erhalten hatte.

Befund:

Blut wenig bräunlich.

Knochenmark feucht, weich, bräunlich.

Herz normal.

In der linken **Lunge** zahlreiche, in der rechten vereinzelte Blutungen.

Magen und **Darm** normal.

Leber dunkelbraun, sehr deutlich acinös mit heller Peripherie der Acini wie Muscatnuss.

Milz sehr dunkelroth, blutarm — nicht vergrössert.

Nieren blutarm, feucht.

In dem **subkutanen Zellgewebe** des Bauches und Rückens ausgedehnte, gelbe Infiltrationen.

Mikroskopische Untersuchung:

Blut: geringe Poikilocythämie. Die meisten Blutkörperchen noch von normaler Grösse oder glockenförmig. In vielen glänzende — einzeln oder zu 2 oder 3 — helle

Körnchen, welche gegen Wasser und Essigsäure resistenter sind als das übrige Protoplasma.

Niere: Glomeruli z. Th. mit Blut gefüllt. Epithelien der gewundenen Harnkanälchen namentlich in den unteren Abschnitten mit gelbem, theils diffusem, theils körnigem Pigment gefüllt — aber nicht degenerirt. Kein Pigment, weder frei noch in Zellen, in den Schleifen und Sammelrohren.

Leber: durch das ganze Organ verbreitete Coagulationsnekrose des um die Vene gelagerten Theiles des Drüsengewebes in jedem Acinus. Die peripheren Theile der Acini sind normal. In den centralen erscheinen die Leberzellbalken in ihrer äusseren Form erhalten, aber kernlos, für Farbstoff nicht mehr imprägnirbar, feinkörnig. Die Bindegewebs- und Capillarkerne an den betr. Stellen sind normal.

Herz: ganz vereinzelte kleinste Blutextravasate.

Knochenmark: Gefässe wenig gefüllt. Fettzellen nur in geringer Menge vorhanden. Zwischen den sehr zahlreichen 1- und 2kernigen Rundzellen zahlreiche grössere Pigment haltige (Hämatoblasten?) und Riesenzellen.

---

3. Ein **Hund** (gelbe Dogge) erhielt

am 1. Tage: 1 g feingepulvertes Azobenzol mit der Nahrung. Der Mittagsharn schon dunkler; Abendharn dunkel.

2. Tag: Harn wieder ganz hell. Neue Dosis von $^1/_2$ g bricht der Hund wieder aus.

3. Tag: eine ihm verabreichte Dosis von 1 g erbricht er. Abends Blut im Harn.

4. und 5. Tag: Bluthарn; andauerndes Erbrechen; stirbt in der Nacht.

Befund:

Gelblich braune Färbung sämmtlicher Organe. Gelbeitrig-fibrinöses Exsudat in beiden **Pleurahöhlen.** Gelbliche Flüssigkeit im **Pericardium.**

Circumscripte Hyperämie einer Stelle an der Spitze des linken **Ventrikels** mit gelblichem Fibrin bedeckt.

Ebenso verhält sich das Herzfleisch an der betr. Stelle. Kleine gelbe Punkte in der **Leber.** Difforme, stark vergrösserte **Milz.** **Nieren**rindenabscesse mit gelblicher Färbung des ganzen Nierengewebes. Einzelne Pigmentstreifen in den Pyramiden.

Mikroskopische Untersuchung:

Blut braunroth, ausgesprochene Poikilocythämie.

Nieren: einzelne, körnige Pigmentcylinder in den Sammelrohren. Starker Desquamativcatarrh mit körniger Färbung und theilweiser Pigmentirung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Glomeruli blutarm. Multiple interstitielle eitrige Entzündungsheerde z. Th. abscedirend — keine Infarkte.

Herz: Circumscripte Abscesse.

Diesen Protocollen sei nun aber noch unter Kürzung angefügt das, was Saarbach selbst in der oben erwähnten vorläufigen Mittheilung kurz zusammenfassend veröffentlicht hat. Es heisst an dem angegebenen Ort:

„— Azobenzol veranlasst bei Hunden und Kaninchen nach Einverleibung per os, sowie subcutan in gleicher Weise „Hämoglobinurie". — — Die Azobenzolvergiftung aber wenigstens zum Theil auf eine Bildung von Nitrobenzol zurückzuführen, halte ich mich schon jetzt für berechtigt, einerseits weil bei Nitrobenzolvergiftung dieselben Veränderungen des Blutes beobachtet sind, — — und andererseits, weil es mir gelungen ist, diese bisher auch ausserhalb des Thierkörpers noch nicht beobachtete Oxydation durch Einleiten von Ozon in geschmolzenes Azobenzol in einfacher Weise auszuführen. — — Mit Hilfe des Mikrospectroskops hoffte ich die durch Azobenzol herbeigeführte Blutveränderung bei Fröschen in vita verfolgen zu können: die Einwirkung auf diese Thiere besteht aber in einer Zerstörung des ganzen Blutes, speciell des Blutfarbstoffs unter Zerfall der Blutkörperchen. Der letztere Process tritt auch ein bei den vergifteten Säugethieren in der von Ponfick und Anderen oft geschilderten Form der Poikilocythämie mit Bildung unregelmässiger Körnchen und „Schatten" auf. — —"

V. Versuch mit Orthodinitrophenol.

Am 22. X. erhielt ein **Kaninchen** 0,062 g Orthodinitronatriumphenol, was einem Gehalte von 0,05 g reinem Orthodinitrophenol ($OH : NO_2 : NO_2 = 1 : 2 : 4$) entspricht.

23. bekam es 0,124 g,

24. und 25. 0,186 g,

26. 11^h Vm. 0,372 g.

Zusammen erhielt es somit 0,6 g Dinitrophenol.

26. Morgens früh war das Thier noch munter und frass gut. Es hatte dunklen Urin gelassen. Als aber die neue Dosis von 0,372 g eingegeben war, stellten sich bald Schmerzen ein: das Thier schrie: die Respiration war stark beschleunigt. Kurz vor $^1/_2 3^h$ Nm. schrie es ca. 5 Minuten lang, wälzte sich auf die Seite und um $^1/_2 3$ starb es.

Der braungelbe Harn hatte sehr starken Niederschlag, der mikroskopisch die dem Kaninchenharn charakteristischen Schläuche und Säcke zeigte. Beim Filtriren wurde das Filter gelb gefärbt: das Filtrat war weingelb und nahm auf NaOHzusatz eine Jamaica-Rum ähnliche Farbe an.

Das Blut war ziegelroth und zeigte die OHbstreifen auf etwas gelblichem Hintergrunde.

Leber, Nieren und Herz wurden am 27. ins patholog. Institut gebracht und auf Eis gestellt, bis die Untersuchung (am 28. früh 9^h) vorgenommen werden konnte.

Herr Prof. Thierfelder theilt über diese Organe mit:

„**Herz** schlaff. Die Höhlen enthalten spärliche Mengen geronnenes Blut und gelbliches trübes Serum.

Mikroskopisch: Muskelzellen nicht fettig entartet, aber ihr Zellinhalt ist trübe, fein bestäubt.

Leber braunroth, wenig fest: verwaschene acinöse Zeichnung.

Mikroskopisch: wenig Fett: viel gelbes Pigment, z. Th. in Schollen und Bälkchen (wohl aus den Gallen-

gängen herrührend). Im Schnittpräparate erscheinen die Leberzellen vergrössert und trübe, meist kernlos. Im abgeschabten Saft sind nur Zellfragmente nachweisbar.

Nieren weich; ihre Farbe nur wenig braun, gleicht mehr der normalen. Auch in der Marksubstanz ist eine deutliche Gelbfärbung nicht zu bemerken.

Mikroskopisch: Parenchymatöse Trübung sämmtlicher gewundener Harnkanälchen. Nur vereinzelte enthalten Fetttröpfchen. Glomeruli anämisch, glänzend. Einzelne hyaline und körnige Cylinder in Rinde und Marksubstanz; äusserst wenig Pigment.

Blut: Viele Stechapfelformen: einzelne Blutscheiben noch zu Rollen zusammengelegt. Daneben ausgesprochene Poikilocythämie. Auffällig wenige Schatten. (Vielleicht bei der späten Untersuchung nicht mehr nachweisbar.)"

Anhang.

Spectroscopisches Verhalten des Blutes ausserhalb des Organismus gegen Nitrokörper der Benzolreihe.

Das Spectrum von mit hinreichend H_2O versetzten Blute, um die OHbstreifen klar erkennen zu lassen, gestaltete sich nach Zusatz von Roburit und 6 Nitrokörpern der Benzolreihe bei den einzelnen Blutarten nach längerem Aufenthalte im Wasserbade folgendermassen:

a. Hammelblut:

Es zeigen	Roburit,
den	Dinitrobenzol,
MetHbstreifen	Nitrotoluol,
im	Paranitrotoluol,
Roth	Dinitrotoluol,
des Spectrums:	Nitronaphthalin.

Es zeigt ihn nicht: Nitrobenzol.

b. Kalbsblut ergaben die gleiche Reihe. Wiederholte Versuche mit Hammelblut und mit

c. Katzenblut verhielt sich widerstandsfähiger, indem

nur Roburit, Dinitrobenzol, Nitronaphthalin, Dinitrotoluol } den MetHbstreifen zeigten.

auch **d.** Kaninchenblut zeigte nur bei

Roburit, Dinitrobenzol, Nitrotoluol } den Streifen des MetHb.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass Roburit und in zweiter Linie Dinitrobenzol die Eigenschaft haben, das Hb mehr oder minder vollständig in MetHb zu verwandeln.

Bei einzelnen Blutarten kommt auch dem Nitrotoluol. Dinitrotoluol. Paranitrotoluol und Nitronaphthalin diese Fähigkeit zu.

Niemals dagegen hat das Nitrobenzol obige Umwandlung vollzogen.

Uebereinstimmend ist diese Beobachtung mit den Resultaten Filehne's, der ebenfalls in mit Nitrobenzol versetztem Blute MetHb nicht entdeckt hat. Es steht somit neben Filehne's Versuchen auch der Ausfall des unserigen in Widerspruch zu der Beobachtung von Lewin*), der neben den beiden OHbstreifen in mit einigen Tropfen Nitrobenzol versetzten, mässig verdünnten Lösungen nach einigen Stunden im Wasserbade den Absorptionsstreifen im Roth gesehen hat, und der denselben sonderbarer Weise nicht als MetHb-, sondern als Hämatinstreifen gedeutet hat.

Ferner ist zu beachten, dass Metadinitrobenzolzusatz bei Kaninchenblut ausserhalb des Organismus MetHb hervorgerufen hat, während er bei unseren experimentellen Untersuchungen intra vitam im Organismus niemals erzielt ist bei den Kaninchen, wohl aber bei den Hunden. Der Unterschied dieser beiden Thierarten zeigt sich also dem MetHb gegenüber grade so, wie er nach den Beobachtungen von Riess**) dem chlorsauren Kali gegenüber auftritt.

*) Ueber eine Elementareinwirkung des Nitrobenzols auf Blut. Virchow's Archiv. 76. Bd. S. 443. 1879.

**) Centralblatt für Physiologie. Literatur 1887. S. 213.

Betrachten wir nunmehr die Ergebnisse unserer Untersuchungen, so lassen sich im grossen und ganzen zwei Hauptwirkungen bei allen feststellen, nämlich: eine Wirkung auf das Centralnervensystem, die sich kundgiebt in Lähmungen einfacher und complicirter Natur und ferner in Krämpfen, und eine zweite Hauptwirkung, die sich auf die im Blute der Versuchsthiere vor sich gehenden Veränderungen bezieht; und zwar ergab sich hier: 1) dass das mit H_2O versetzte Blut nicht vollkommen lackfarben wird wie normales Blut, sondern mehr oder weniger deckfarben bleibt; 2) dass eine charakteristische Aenderung der Formen der rothen Blutkörperchen eintritt; 3) dass bei bestimmten Thieren Absorptionsstreifen im Spectrum auftreten und zwar einmal der MetHbstreifen (bei den mit Dinitrobenzol behandelten Hunden und Fröschen — aber nicht bei den Kaninchen) und dann der vom MetHbstreifen etwas nach dem Blau zu liegende Nitrobenzolstreifen Filehne's (bei dem mit Roburit und bei dem mit Nitrobenzol vergifteten Kaninchen).

Die beiden Hauptwirkungen: die auf das Centralnervensystem (A) und die auf das Blut (B) als specifische und in keinerlei Zusammenhange stehende aufzufassen, ist an dieser Stelle nicht möglich, da wir nicht wie Filehne acute Intoxicationen mit rapidem Verlaufe erzielt haben, die lediglich unter die Wirkung (A) fallen.

Wir können somit auch bei der Kritik die beiden Wirkungen nicht auseinanderhalten, sondern höchstens in den einzelnen Fällen die eine als die mehr, die andere als die weniger stark hervortretende anführen, und in diesem Sinne dürfen wir je nach dem Grade der Intoxicationen Unterschiede machen;

1) Geringster Grad: Störung des allgemeinen Wohlbefindens = Folge von (B), indem durch die beginnende Zersetzung des Blutes die Ozufuhr in die Gewebe gestört wird (trat bei sämmtlichen Thieren nach den ersten Dosen auf).

2) Mittlerer Grad: Lähmungen erst in dem einen, dann in dem andern Extremitätenpaare: weiterhin Lähmung der Respirationsmuskulatur und starke Dyspnoe. Diese functionellen Störungen sind Folgewirkungen von (A), weil das Oarme und relativ CO_2 reiche Blut auf die Centren der motorischen Leitungsbahnen und der Respiration im Hirne und verlängertem Marke einen lähmenden Einfluss ausübt. (Bes. char. für diesen Grad ist das chron. Dinitrobenzolkaninchen s. III. **4.**).

3) Höchster Grad: allgemeine Lähmung, Caput obstipum Trismus dann Tetanus und Opisthotonus sind wohl zum grössten Theil auf Rechnung von A zu setzen. (Der Dinitrobenzolhund III. **5.** bietet ein anschauliches Bild dieses Intoxicationsgrades).

Der dritte Intoxicationsgrad tritt hauptsächlich bei rapidem Verlaufe der acuten Vergiftungen auf und gehört deshalb nicht in den Rahmen unserer Untersuchungen. Um so grössere Aufmerksamkeit dagegen müssen wir dem 1. und 2. Grade resp. ihrem Causalnexus, dem Blute zuwenden.

Filehne's Versuche über die Giftwirkungen des Nitrobenzols haben in Bezug auf das Blut folgende Resultate ergeben:

1) Das Blut wird wesentlich dunkler und allmählich chokoladenfarben.

2) Es hat die Fähigkeit verloren, sich bei Luftzuleitung hellroth zu färben und erlangt diese Fähigkeit erst nach längerer Luftzuleitung wieder.

3) Es hat einen beträchtlich verminderten O gehalt und zwar bis auf 3—1 Vol. $^0/_0$ während normales Blut 17 Vol. $^0/_0$ enthält.

4) Auch der CO_2 gehalt des Blutes ist vermindert: 9—18 Vol. $^0/_0$ gegen 30 Vol. $^0/_0$ des normalen Blutes. Dies ist um so auffallender, als man bei einem so niedrigen

Ogehalt einen so hohen CO_2vorrath erwarten sollte, wie er im Erstickungsblut enthalten ist, also etwa 50 Vol. %.

Dieser geringe CO_2gehalt liesse an eine ebenfalls verminderte Fähigkeit des Blutes für die Expedition von CO_2 denken, doch weitere Versuche mit den Blutgasen ergaben das Irrige dieser Ansicht. Es wird vielmehr als Grund für die vermehrte CO_2abgabe die durch Omangel (vielleicht auch z. Th. specifische) bedingte dyspnoische also reichlichere Athmung gefunden.

5) Das Blut zeigt im Spectrum einen vom Hämatinstreifen saurer Lösung nach rechts liegenden charakteristischen Absorptionsstreifen, den Filehne den „Nitrobenzolstreifen" nennt. (Dieser Streifen wurde bei Hunden, nicht bei Kaninchen gefunden.)

Zu diesen Beobachtungen von Filehne lieferten unsere Versuche folgende Ergänzungen:

1) Das defibrinirte Blut der mit Nitro- und Metadinitrobenzol vergifteten Thiere wird nicht vollkommen lackfarben wie normales Blut, wenn es mit H_2O versetzt wird, sondern bleibt undurchsichtig und scheidet einen Bodensatz ab.

2) Bei Nitro- und Dinitro-, sowie bei Azobenzolintoxicationen erleiden die rothen Blutkörperchen eine charakteristische Formveränderung, indem im Centrum sowohl, wie an der Peripherie der durch Austreten ihres Hb zu sog. „Schatten" reducirten rothen Blutscheiben sich stark lichtbrechende Körnchen absetzen. — Daneben finden sich Mikrocyten von starkem Lichtbrechungsvermögen, welche den Tropfen freien Hämoglobins gleichen. — Die Zahl der weissen Blutkörperchen scheint manchmal relativ vermehrt zu sein.

3) Der ebenfalls beobachtete Nitrobenzolstreifen im Spectrum bei Nitrobenzol- und Roburitversuchen ist nicht sowohl vom Hämatinstreifen saurer Lösung, sondern auch vom MetHbstreifen deutlich unterschieden, da er weiter nach dem Blau zu liegt als letzterer.

(Dieser eigenthümliche Streifen des Nitrobenzols trat auch bei den Nitrobenzolversuchen mit Kaninchen auf, bei

denen ihn Filehne wohl wegen der allzu kurzen Einwirkung bei acuten Intoxicationen nicht entdeckte.)

4) Das Blut von Hunden und Fröschen zeigt im Spectrum nach Verabreichung von Dinitrobenzol den MetHb-streifen: im Blute von ebenso behandelten Kaninchen dagegen tritt er nicht auf.

Fassen wir nunmehr die Ergebnisse der von Filehne und der von uns gemachten experimentellen Untersuchungen zusammen (mit Einschluss der Azobenzolversuche von Saarbach und Neelsen), so erhalten wir folgendes Endresultat über die Wirkungen von Nitrokörpern der Benzolreihe (Nitro- und Metadinitrobenzol) nebst Azobenzol auf das Blut im Organismus:

Die rothen Blutkörperchen erleiden eine fortschreitende, zu allmählicher Zerstörung führende Formveränderung durch den Uebergang rother Blutscheiben in „Schatten", deren Peripherie stark lichtbrechende Körnchen einnehmen, und durch Bildung von Mikrocyten.

In Folge dieser Aenderung der rothen Blutkörperchen wird das Blut bei Verdünnung mit H_2O nicht mehr rein lackfarben, sondern bleibt trübe und mehr oder weniger deckfarben.

Neben dieser Formveränderung der rothen Blutkörperchen (— vielleicht auch mit in Folge von ihr —) tritt eine Umwandlung des OHb in MetHb resp. NitrobenzolHb oder eine andere dem Wesen nach noch nicht bekannte Umsetzung des Hb z. B. bei den Kaninchen ein. Dadurch verliert das Blut die dem Hb inne wohnende Fähigkeit der zur Oxydation der Gewebe genügenden Aufnahme von O.

Die Folge davon ist die dunkle Farbe des nitro- resp. dinitrobenzolisirten Blutes, ferner Dyspnoe, Cyanose und im weiteren Verlaufe Lähmungen.

Ausserhalb des Organismus beobachtete Filehne keine charakteristischen Aenderungen im Blutspectrum bei Einwirkung von Nitrobenzol. Wir konnten, wie schon oben bemerkt, diesen negativen Befund nur bestätigen im Gegensatze zu Lewin.

Das Metadinitrobenzol dagegen liess extra vitam im Blutspectrum stets den MetHbstreifen erkennen, während intra vitam nur bei Hunden und Fröschen — nicht bei Kaninchen — dieses Resultat erzielt wurde.

Zum Schlusse wollen wir noch die Aufmerksamkeit auf einige zur Zeit zum Verständniss der Intoxicationen noch nicht verwendbare, aber für die allgemeine Charakteristik von Vergiftungen durch Nitrokörper der Benzolreihe werthvolle Beobachtungen bei unseren Versuchsthieren hinlenken.

Vergleichen wir zunächst die eingeführten Mengen von den verschiedenen Körpern, so fällt sofort auf, dass das Metadinitrobenzol am energischsten wirkt. Als Beleg dafür diene folgende Zusammenstellung:

Bei einem ca. 8 Jahre alten Hunde genügten 2 Dosen a 0,1 g, um wenige Stunden nach Einverleibung der zweiten Gabe allgemeine Parese hervorzurufen, die sich nach weiteren 8 Stunden zum ausgesprochenen Tetanus entwickelte, der unfehlbar in kürzester Frist zum Tode geführt hätte, wenn nicht aus Zweckmässigkeitsgründen vorher die Tödtung eingetreten wäre. (cf. III. **5.**)

Ferner war nur einmal 0,1 g erforderlich, um innerhalb 2 Tagen bei Kaninchen den Exitus letalis unter Collaps herbeizuführen. (cf. III., **2.** u. **3.**)

Ein mit Nitrobenzol vergiftetes Kaninchen dagegen erhielt 79 Tropfen a 0,035 g und zwar 6 Dosen, die 0,1 g steigend überschritten; im ganzen also 2.765 g. Erst dann trat am 7. Tage der Tod ein. (cf. II., **2.**)

Azobenzol vertrug ein Kaninchen 13,5 Dosen à 0,2 g eingespritzt, ohne innerhalb 12 Tagen an diesen 2,7 g zu sterben. (cf. IV., **2.**)

Allerdings scheint bei sehr vorsichtiger Steigerung der einzugebenden Dosen auch das Metadinitrobenzol weniger schädlich einzuwirken: Das chronische Dinitrobenzolkaninchen (cf. III. **4.**) hat ja im Ganzen 0,51 g erhalten und trotz dieser colossalen Gabe trat eine mehrere Tage

anhaltende Besserung in seinem Befinden nach Aussetzen des Giftes ein.

Ein zweiter uns interessirender Punkt ist das Verhalten des Urins. Bereits Ewald*) hat im Harne von mit Nitrobenzol Vergifteten eine reducirende Substanz nachgewiesen. Auch wir erhielten sowohl bei den Roburit- (Nitrobenzol-) wie bei den Dinitrobenzolvergiftungen eine solche Substanz und stellten die Diagnose auf Vorhandensein von vermehrter Glycuronsäure im Harn.

Auch Blut wurde im Harn nachgewiesen bei subacuten, nicht aber bei den eigentlich chronischen Vergiftungen.

Auf das Vorhandensein eines Farbstoffes im Harne ausser dem einmal nachgewiesenen Indican (cf. III., **5.**) deutete der Umstand, dass bei dem mit Dinitrobenzol vergifteten Hunde der vorher gelbe Harn auf NaOHzusatz rothbraun wurde, und das Filter dieses Harnes eine intensive Gelbfärbung zeigte.

Da dieser Farbstoff im Urin auftrat, musste er auch schon im Blute vorhanden sein. Dass dieses der Fall war, bewiesen die Hände des Secirenden und Untersuchenden, welche mehr oder weniger schwer zu entfernende gelbe Flecke zeigten und eine bei der Vergiftung mit Metadinitrobenzolrohstoff beobachtete Erscheinung, dass nämlich das Spectrum bei starker Lichtquelle im Gebiete der OHbstreifen eine Schattenfarbe aufwies.

Ueber die Schicksale dieses fraglichen Farbstoffes beim Uebergang des Blutes in Urin d. h. in den Nieren, erhielten wir durch die mikroskopischen Nierenbefunde folgende Aufschlüsse:

Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen waren pigmentirt bei im übrigen starken Desquamativcatarrh mit körniger Trübung. — In den Henle'schen Schleifen und den Sammelrohren dagegen enthielten die Epithelien niemals Pigment, sondern das letztere lag frei im Lumen oft auf weite Strecken hin. Es scheint sich das fragliche Pigment demnach bezügl. des Ortes seiner Ausscheidung

*) Med. Centralblatt. 1874.

in den Nieren vollständig anolog dem Gallenpigment zu verhalten.

Da die von Letheby*) aufgestellte Behauptung, Nitrobenzol würde innerhalb des Organismus in Anilin verwandelt, bereits von Filehne entschieden zurückgewiesen war, stieg der Gedanke auf, nicht Anilin, sondern ein Nitrophenol würde im Organismus durch Umwandlung des Metadinitrobenzols gebildet.

Um zu sehen, welches Nitrophenol das Umwandlungsprodukt sei, wurde mit Orthodinitrophenol ein Controllversuch angestellt, der aber zur Evidenz nachwies, dass das in Anwendung gebrachte Nitrophenol nicht der in Frage stehende Farbstoff war.

*) Proceedings of the Royal Soc. part. 3. 1863.

Zu guter Letzt erfülle ich gerne die nicht minder schuldige, wie angenehme Pflicht allen denen, durch deren Mitwirkung die vorliegende Arbeit zu Stande gekommen ist, meinen herzlichen Dank auszusprechen und zwar in Rostock: insbesondere Herrn Prof. Dr. Nasse für die Theilnahme und Förderung, die er fortwährend der Arbeit während ihrer Entwickelung im Institut für Pharmakologie und physiol. Chemie hat angedeihen lassen: Herrn Prof. Dr. Thierfelder für die freundliche Unterstützung, die er bei auftretenden pathologisch-anatomischen Befunden geschenkt hat: Herrn Dr. Stahl für die Mitarbeit bei der Behandlung rein chemischer Fragen.

Ferner bin ich zu grossem Danke verpflichtet, Herrn Franke, Besitzer der Roburitfabrik in Witten a. d. Ruhr für die grosse Liebenswürdigkeit, mit der er das zur Untersuchung gekommene Material zur Verfügung gestellt hat.

Meinem verehrten Oheim, Dr. med. König in Witten, sei an letzter Stelle der Dank gewidmet, welcher dem Urheber dieser Arbeit gebührt, denn er hat dazu die erste Anregung gegeben.